In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









Allo-immunisation sanguine fœto-maternelle érythrocytaire

Pr N CHERFI

Résumé :

L'allo-immunisation sanguine fœto-maternelle érythrocytaire (AIFME) est une situation obstétricale relativement rare, mais potentiellement grave. Définie par la présence sur le globule rouge fœtal d'allo-anticorps maternels transmis in utero. Les complexes immuns formés peuvent être responsables d'une hémolyse érythrocytaire dont l'intensité et la gravité va dépendre du type d'antigène concerné, du degré d'immunisation et de l'âge gestationnel.

On voit ainsi l'importance d'une bonne surveillance des patientes enceintes pour, dépister ces grossesses à risque et repérer les enfants les plus atteints pour leurs permettre de bénéficier des thérapeutiques les mieux adaptées (transfusion fœtale in utero et/ou néonatale, ou seulement photothérapie intensive post-natale).

La prévention est essentielle

MOTS CLÉS : Systèmes sanguins - Rhésus- Dépistage des Allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire (AIFME)- Anémie fœtale- Ictère néonatal- Surveillance fœto-maternelle – Agglutinines irrégulières- Echographie- Doppler de l'artère cérébrale moyenne- Traitement in utéro- Prévention- Gamma-globulines anti-D.

PRÉ-REQUIS : Groupes sanguins- Circulation fœto-placentaire- Système immunitaire humorale- Relation immunitaire fœto-maternelle.

OBJECTIFS : Identifier et prendre en charge l'isoimmunisation sanguine fœto-maternelle. Connaître les principes de prévention.

A- **Définition**

Il y a allo-immunisation (ou iso-immunisation) sanguine fœto-maternelle chaque fois qu'il y a production, par la mère, d'anticorps dirigés contre un antigène du groupe sanguin fœtal, avec risque d'hémolyse et d'anémie fœtale.

L'iso-immunisation dans le système plaquettaire, ne sera pas abordée dans ce cours.

B- **Rappel sur les systèmes sanguins :**

Les plus connus sont :

Le système ABO. Les antigènes ABO sont les antigènes majeurs pour la compatibilité immunologique transfusionnelle car il existe de façon naturelle des anticorps dirigés contre les antigènes A ou B.

Le système RH (Rhésus)

Il est le plus important après ABO, car ses antigènes sont immunogènes. Les cinq antigènes classiques sont, dans l'ordre d'immunogénicité : **D**, **C**, **E**, **c**, **e.**

Le système Kell

C- **Epidémiologie**

La plus fréquente des IFM est ABO : 5% de tous les nouveau-nés qui ont un test de Coombs direct positif relèvent d'une IFM ABO. Elle ne cause pas d'anémie fœtale sévère [1].

L'IFM Rh D, la seconde en fréquence : 6 à 10‰ naissances [1]. Elle est symptomatique dans 50% des cas, dont 1/4 développe une anémie fœtale sévère avant 34 SA. C'est la plus grave des IFM.

Les autres IFM ont une incidence cumulée d'environ 0.5‰ naissances et la moitié relève d'une IFM Rh c ou Rh E.
En Algérie, l'incidence de l'allo immunisation RhD est de 1- 3‰ (1 à 3 grossesses pour 1 000 naissances vivantes) soit une estimation de 700 à 2000 femmes immunisées par an.

Une anémie fœtale de sévérité comparable à l'IFM Rh D, voir plus importante, est observée parfois avec une IFM Rh c, ou avec une IFM Kell, exceptionnellement avec une IFM Rh E. Les autres IFM ne sont pas responsable d'hémolyse fœtale [1].

D- **Physiopathologie**

L'iso-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire correspond à la présence sur le globule rouge fœtal d'allo-anticorps maternels transmis in utéro.

Les complexes immunologiques formés, identifiables par le test de Coombs direct chez le nouveau-né, peuvent être à l'origine d'une immuno-hémolyse tissulaire conduisant à un syndrome hémolytique dont l'expression clinique majeure est <u>in utéro</u> l'anasarque fœto-placentaire, et <u>ex-utéro</u> l'ictère nucléaire.

1- circonstance d'immunisation :

<u>Alloimmunisation gravidique</u>: l'hémorragie transplacentaire fœto-maternelle responsable de l'immunisation maternelle se produit surtout lors de l'accouchement. Parfois elle peut survenir au cours de la grossesse normale et être favorisée par certaines circonstances (un décollement placentaire, une grossesse extra-utérine, une mort in utero, un cerclage du col, une amniocentèse, une ponction de cordon, toute intervention chirurgicale abdominale).
La survenue de l'hémorragie au décours de l'accouchement permet d'expliquer la quasi non atteinte du premier enfant. Ce sont, en général, les enfants ultérieurs s'ils sont Rhésus positif qui seront atteints. La gravité de la maladie hémolytique néonatale croit classiquement, avec le rang de l'enfant.

<u>Alloimmunisation par transfusion</u> : Le volume du sang transfusé étant important, un antigène même faiblement immunogène, pourra entraîner une immunisation.
L'immunisation peut encore être consécutive à une hétéro-hémothérapie, une greffe, une toxicomanie.

2-Les allo-anticorps

Après introduction d'une quantité même faible d'antigène (0,1 ml de sang fœtal) reconnu comme étranger, se produit la réponse immunitaire de type primaire. Elle se constitue lentement.
Lors d'une stimulation ultérieure nécessitant une quantité d'hématies bien moindre, la réponse secondaire, rapide et intense, se produit et entraîne une sécrétion importante d'allo-anticorps pouvant mettre en jeu la vie du fœtus.
Ces allo-anticorps doivent avoir plusieurs caractéristiques pour induire une IFM érythtocytaire : être des immunoglobulines G, les seules à passer la barrière placentaire, avoir une concentration élevée, avoir une affinité suffisante pour l'antigène.

Ceci explique que l'allommunisation ne se réalise que dans 3 à 14% des cas.

3- Les antigènes concernés

Ils sont nombreux, avec une fréquence qui croît avec leur immunogénicité. Les plus immunogènes sont : Rhésus (C,c,e,E,D), Kell…

4- Le transfert placentaire des anticorps

Les AC maternels de type IgG traversent la barrière placentaire. La présence d'AC fixés sur les hématies dès le terme de 6 SA atteste la précocité de ce transfert. Toutefois, la concentration d'IgG dans le sang fœtal ne s'accroit sensiblement qu'à partir de 4 mois.

5- L'immuno-hémolyse et ses conséquences

Les immuns-complexes des hématies se lient aux récepteurs des macrophages fœtaux spléniques qu'ils activent s'ensuit une destruction des hématies.

- **l'anémie fœtale :** L'anémie est la conséquence de l'hémolyse. Elle sera à l'origine de complications sévères pouvant aller jusqu'à la mort in utéro dans un tableau d'anasarque.

En dessous d'une valeur proche de 7 g/dl au cours du 2ème trimestre et de 9 g/dl au 3ème trimestre, l'accroissement du débit cardiaque et l'hypoviscosité sanguine s'accompagnent d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF) puis d'épanchements liquidiens intéressant toutes les séreuses et enfin d'œdèmes tissulaires y compris placentaire. Au maximum est réalisé un tableau d'anasarque, d'abord réversible par transfusion (stade d'insuffisance cardiaque fonctionnelle) puis difficilement réversible après que l'état d'anoxie chronique ait induit des lésions et des remaniements cellulaires profonds (stade d'anasarque lésionnel).

- **L'hyperbilirubinémie.** Pendant la grossesse la bilirubine est en majeure partie transférée via le placenta vers le secteur maternel, donc sans conséquence pour le fœtus.

Après la naissance, le foie du nné doit conjuguer la bilirubine libre, et est vite débordé. Un ictère nucléaire peut survenir au cours des 1ers jours de vie après que la bilirubinémie a dépassé 200mg/l ; il est la conséquence de l'action toxique de la bilirubine non conjuguée sur les neurones des noyaux thalamiques, sous thalamiques, du tronc cérébral et du cervelet.

E- **Le dépistage des incompatibilités érythrocytaires pendant la grossesse.**

1/ **Rechercher une immunisation chez toute femme enceinte**

Le dépistage précoce de l'alloimmunisation érythrocytaire chez la femme enceinte : Antécédents obstétricaux d'ictère néonatal, d'anasarque, de MIU….
Rechercher la notion de transfusions antérieures, d'intervention chirurgicale…

Ce dépistage se fait grâce à un examen biologique clef, **la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)**.
Cette RAIs'effectue au laboratoire en deux étapes :

***** Une étape de dépistage par un test de Coombs indirect. Lorsque cette étape de dépistage est négative, elle sera renouvelée selon le calendrier ci-dessous :
- Chez les femmes Rh - : à la déclaration de grossesse et aux 6ème, 8ème et 9ème mois ainsi qu'à l'accouchement.
- Chez les femmes Rh+ : à la déclaration de grossesse, et aux 6ème, au 8ème et 9ème mois que s'il existe un antécédent transfusionnel.

***** Une étape d'identification de l'antigène si le test de dépistage est positif :
L'alloimmunisation maternelle anti-D représente environ la moitié de toutes les immunisations. Elle représente 70% des IFM dépistées à la naissance et 90% des IFM graves ayant justifié d'un traitement anténatal.

2/ Evaluation du risque d'IFM chez les patientes immunisées

a- Bilan de gravité :

L'alloimmunisation érythrocytaire étant mise en évidence il s'agit maintenant d'établir un **bilan initial de gravité**.

- Détermination du phénotype du père de l'enfant : Si le père possède l'antigène correspondant, une étude plus complète de son phénotype érythrocytaire nous permet d'évaluer son génotype. Il peut être homozygote et transmet le gène en cause à son enfant, ou hétérozygote (avec une chance sur deux de le lui transmettre).

- Le phénotypage érythrocytaire fœtale trouve alors son intérêt d'autant que l'immunisation de la mère est sévère justifiant des thérapeutiques transfusionnelles fœtales. Il se fait actuellement sur le sang maternel, par biologie moléculaire, par la mise en évidence de l'ADN du groupe Rh D, c, E, Kell (**génotype du sang fœtal sur sang maternel**) dès 12 SA [2].
Il se fera sur un prélèvement sanguin par ponction du cordon lors d'un abord vasculaire fœtal in utéro thérapeutique.

- Surveillance de l'intensité de l'hémolyse fœtale **:**
Cette hémolyse dépend de plusieurs facteurs : Du type de l'anticorps maternel, et de sa concentration mais également de l'importance du passage trans-placentaire. Celui-ci augmentant avec l'âge de la grossesse.

b- Surveillance clinique et biologique

Moyens non invasifs :

- *L'Anamnèse* doit s'efforcer : De repérer les antécédents transfusionnels. De trouver la date et la cause de l'immunisation maternelle. De noter si une grossesse s'est déjà déroulée avec une telle immunisation et les conséquences sur l'enfant (anémie prénatale, ictère néonatal, voir mort in utéro en état d'anasarque et traitements entrepris).

- *La clinique* recherchera une diminution de la vitalité fœtale ; un début de décompensation anémique : excès de liquide amniotique ; un syndrome toxémique.

- *L'échographie* est d'un très grand apport : Elle précise le terme, et dépiste des signes évoquant l'anémie fœtale : schématiquement 3 stades évolutifs sont définis:

Stade 0: absence de signes de décompensation, le fœtus essaie de compenser par une érythropoïèse l'hémolyse qu'il subit. Stade 1 puis 2 (tableau 1)

Tableau 1		
	Stade I (Anasarque de stade 1)	***Stade II (Anasraque de stade II)***
Fœtus	-Hépatomégalie modérée - petit épanchement péricardique -Discret œdème cutané -Vitalité diminuée -Anses trop bien vues	-Hépatomégalie++ -Ascite++- -Œdème sous cutané majeur -Immobilisme -Anses très hyperéchogènes
Liquide amniotique	Léger excès	Hydramnios
Placenta	Épaisseur augmentée	Gros , Aspect de chair à saucisse

Dans les formes sévères, l'augmentation de la vitesse dans les vaisseaux fœtaux est facilement mesurée au niveau de l'artère cérébrale moyenne **(ACM)**. La mesure de la vitesse systolique maximum de l'ACM semble être bien corrélée au degré d'anémie fœtale. En fonction de l'âge gestationnel, une mesure du pic systolique de l'ACM situés au delà de 1.5 MoM témoigne d'une anémie sévère d'autant qu'existe une anasarque fœtale et que la grossesse est < à 35 SA.

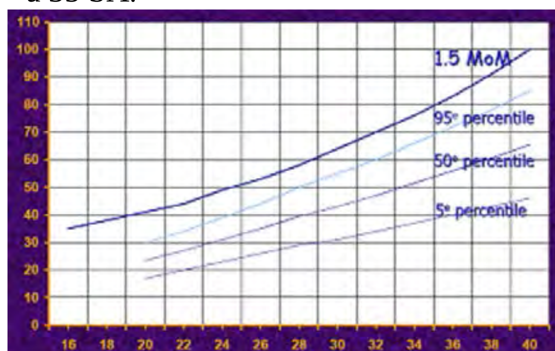


Fig 1 : vitesse systolique maximum de l'ACM (en ordonnée) en fonction de l'âge gestationnel (en abscisse)

La mesure du pic systolique de l'ACM est un excellent instrument et de plus non invasif de diagnostic d'anémie fœtale [3]

- *La biologie* : mesure de la concentration de l'anticorps maternel par titrage et dosage pondéral.

*Titrage

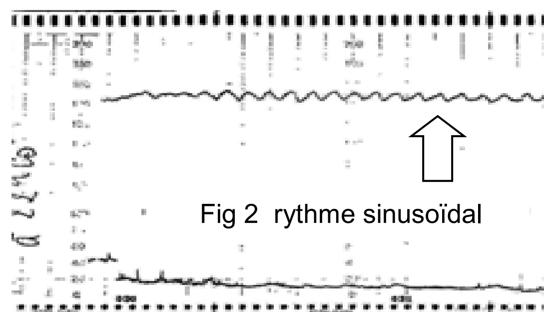
Examen de première intention, il repose sur le test de Coombs indirect. Le titre se définit comme la plus grande dilution (progression géométrique de raison 2 : 1, 1/2,1/4, 1/8, 1/16, 1/32, ...) permettant encore l'agglutination des hématies test par le sérum étudié.
L'hémolyse est admise pour un titrage au-delà de 1/16.

*Dosage pondéral des anticorps est réalisé, soit quand les RAI atteignent ou dépassent 1/16, soit lorsqu'il existe des signes échographiques d'anémie fœtale. Pour un dosage donné le risque d'anémie fœtale est fonction de l'âge gestationnel (tableau2).

Tableau 2 : Risque de l'anémie fœtale en fonction du dosage pondéral de l' anti-D et du terme	
Concentration d'anti-D inférieure à d'anémie majeur avant le terme de	Absence de risque
- 3 microg/ml : 750 U. CHP d'Aménorrhées	24 Semaines
- 2 microg/ml : 500 U. CHP	28 SA
- 1 microg/ml : 250 U. CHP	35 SA
- 0,7microg/ml : 175 U. CHP	40 SA

Ces deux techniques permettent de sélectionner les IFM à risque d'anémie fœtale majeure et d'indiquer la période de la grossesse où l'on devra intensifier la surveillance (qui peut devenir bimensuelle voir hebdomadaire), et proposer un traitement.

- *L'étude du rythme cardiaque fœtal* :
L'étude du rythme cardiaque fœtal vient compléter la surveillance au cours du 3° trimestre de la grossesse.


Fig 2 rythme sinusoïdal

S'il est normal il est rassurant. Il peut parfois montrer des anomalies témoins d'une souffrance fœtale (rythme sinusoïdal (fig 2), bradycardie) nécessitant une extraction rapide de l'enfant par déclenchement de l'accouchement ou par césarienne.

Tous ces signes prennent une grande valeur dans un contexte d'immunisation maternelle importante.
L'aggravation de l'hémolyse et donc de l'anémie pouvant être rapide, elle demande une surveillance échographique hebdomadaire. Le moindre petit signe sus cité apportera l'indication d'explorations plus invasives et de traitement.

Les moyens invasifs :
L'amniocentèse pour mesurer l'hyperbilirubinamnie est actuellement abandonnée [4].

Prélèvement échoguidé de sang fœtal uniquement lorsqu'un traitement transfusionnel s'impose.

F- **Possibilités thérapeutiques pendant la grossesse**

Elles dépendent du terme :

1-Accouchement prématuré : Cette attitude est préconisée en cas d'aggravation de l'immunisation après 34 SA, avec prise en charge immédiate et préparée par l'équipe obstétrico-pédiatrique.
Avant 34 SA, les traitements in utéro sont préconisés dans les cas graves.

2-Echanges plasmatiques : Dont le but est d'abaisser la concentration des AC maternels en dessous de 1µg/ml, sont abandonnés [5].

3-Traitements transfusionnels in utéro :

¤ Transfusion intra péritonéale : Décrite par Liley en 1963 sous contrôle radiographique, elle est actuellement pratiquée sous contrôle échographiqe et consiste à injecter en intrapéritonéal un volume de sang compatible, qui va rejoindre la circulation fœtale par voie lymphatique. Peut être efficace, trouve son indication pour des termes très précoces (<16SA) ou lors de difficulté d'abord vasculaire.

¤ Transfusions intravasculaires : Il s'inscrit dans la suite logique du prélèvement de sang fœtal (PSF). Le risque de découvrir une anémie profonde qui pourrait ne pas permettre d'attendre la préparation du sang à transfuser fait organiser toute PSF comme une transfusion potentielle.
L'indication est posée sur le résultat extemporané du taux d'hémoglobine fœtal : s'il est < 8g/dl avant le 7ème mois de grossesse ou inférieur à 9 g/dl après.

-Le sang compatible, peut être administré en **transfusion** (TIU) technique rapide avec risque de surcharge sur un myocarde hypoxique.

-ou au cours d'une **exsanguino-transfusion in utéro (ETIU),** technique de choix, plus lente mais mieux tolérée sur le plan hémodynamique. Elle consiste à échanger progressivement le sang du fœtus.

¤Complication de la transfusion

La plus fréquente est la bradycardie fœtale, transitoire le plus souvent, mais peut imposer une extraction fœtale immédiate, si l'âge fœtal raisonnable.
Un hématome, une thrombose du cordon, une hémorragie au point de ponction pouvant causer une mort in utéro.
Une RPM, une infection.

Stratégie thérapeutique selon la gravité de l'atteinte : Une fois le bilan de gravité établi (atcds lourds, RAI élevés, dosage pondéral élevé, signes d'anémie à l'imagerie échographique…), la mesure de la vitesse maximum de l'artère cérébrale moyenne permet d'indiquer l'abord vasculaire fœtal, puis l'intervalle des traitements transfusionnels.

Dépistage des IFM érythrocytaires à la naissance : Un prélèvement de sang de cordon dès la naissance est à faire en urgence dans tous les cas prévisibles d'IFM. Le diagnostic se fera sur le test de coombs direct.

Surveillance postnatale : Si les traitements transfusionnels prénatals se sont bien déroulés, le **nouveau-né** ne présente que rarement des problèmes immédiats, mais souvent une anémie secondaire.

Dans les autres cas: il naît pâle et devient rapidement jaune, l'ictère débute souvent au cordon. Le test de Coombs direct est positif sur le sang du cordon; l'anémie est chiffrée et la bilirubine dosée. Une bilirubine supérieure à 200mg/l expose à un ictère nucléaire. Le seul traitement en est l'exsanguino- transfusion.
Les ictères plus modérés peuvent bénéficier d'une photothérapie par UV.

La prévention

Deux volets :

-La prévention de l'immunisation post-transfusionnelle = nécessitée d'une sécurité transfusionnelle rigoureuse.

-La prévention de l'immunisation d'origine gravidique [6].

Moyens : Elle concerne l'immunisation anti-D par injection 300 µg de gammaglobulines spécifiques anti-D dans les 72 premières heures du post-partum, ou lors de tout événement à risque de passage de sang fœtal dans la circulation maternel

Indications : L'injection de gamma globulines anti-D est formellement indiquée chez toute patiente Rhésus négatif n'ayant pas développé d'immunisation anti-D:

- Après avoir accouché d'un enfant Rhésus positif (et positif faible).
- Après une interruption de grossesse quelle qu'en soit la cause et le terme.
- En cours de grossesse, lors de métrorragies, après une amniocentèse, une biopsie de trophoblaste, une ponction de cordon, une version, un cerclage, après une intervention chirurgicale ou un traumatisme de l'abdomen ou du petit bassin.

L'indication systématique de gamma globulines anti-D au cours du 3ème trimestre de grossesse des femmes Rhésus négatif est actuellement recommandée. Elle consiste à faire deux injections de gamma globulines de 100 µg à 28 et 34 semaines d'aménorrhée ou une seule injection de 300 µg à 28 semaines.

Modalités d'application : La prévention classique consiste en l'injection d'une dose de 300 µg de gamma globulines anti-D d'origine humaine à injecter en intraveineux dans les 72 heures suivant les situations à risque d'immunisations précitées. Elle peut être injectée en intramusculaire. Il ne faut pas renoncer à la faire si le délai de 72 heures est dépassé.

Le test de Kleihauer fait dans les 12 h suivants l'accouchement (met en évidence les érythrocytes fœtaux dans la circulation maternelle) quantifie l'hémorragie fœto-

maternelle, et permet d'adapter la posologie de l'immunoprophylaxie (une hématie fœtale pour 10 000 hématies maternelles correspond à un passage de 0,5 ml de sang fœtal).
Si le test de kleihauer est positif et supérieur à 5/10 000 : Il faut augmenter de 1 dose de 100 µg par tranche de 20 hématies fœtales supplémentaires (un test de Kleihauer à 22/10.000 nécessite 1 dose + 1 dose supplémentaire).

Bibliographie

1- Branger B, Winer N. Epidémiologie de l'allo-immunisation antiD pendant la grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006 ; 35 (suppl. 1):1S87-1S92.

2- Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, Baulard C, Metral S, Le Van Kim C, Cartron JP, Colin Y, Brossard Y. Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. Mol Diagn 2004;8:23-31.

3- Mari G, et al,. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Engl J Med 2000; 342:9-14.

4- Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of pregnancy complicated by rhesus immunization. Am J Obstet Gynecol 1961 ; 82 : 1359-1370.

5- Bowman JM, Peddle LJ, Anderson C. Plasmapheresis in severe Rh iso-immunization. Vox Sang 1968 ; 15 : 272-277.

6- CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D fœtomaternelle. Recommandations pour la pratique clinique. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006;35:1S131-5